

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-11037

(P2001-11037A)

(43) 公開日 平成13年1月16日 (2001.1.16)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 233/63		C 0 7 C 233/63	4 C 0 5 5
A 6 1 K 31/16		A 6 1 K 31/16	4 C 0 8 6
31/195		31/195	4 C 2 0 6
31/215		31/215	4 H 0 0 6
31/44		31/44	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-188275
 (22) 出願日 平成11年7月1日 (1999.7.1)

(71) 出願人 000104560
 キッセイ薬品工業株式会社
 長野県松本市芳野19番48号
 (72) 発明者 佐藤 正明
 長野県南安曇郡梓川村大字梓5055-76
 (72) 発明者 向山 晴信
 長野県南安曇郡穂高町大字有明5944-63
 (72) 発明者 小林 淳一
 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4509 キッセイ第三青友寮
 (72) 発明者 露木 省吾
 東京都文京区小石川 2 丁目17番10号テラス松風301

最終頁に続く

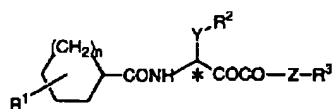
(54) 【発明の名称】 シクロアルカンカルボン酸アミド誘導体

(57) 【要約】

【課題】 システインプロテアーゼ阻害作用を有し、骨粗鬆症、関節炎、リウマチ、アルツハイマー症等の予防または治療剤として有用なシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体を提供する。

【解決手段】

【化1】



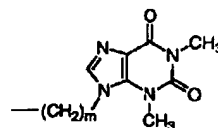
[R¹ はアルキルであり、Yはアルキレンであり、R² はOH、置換可アリール、アリールアルコキシ、ZはO、NH、

【化2】



、R³ はH、アルキル、アリール、ピリジル、置換可アリールアルキル、ピリジルアルキル、

【化3】

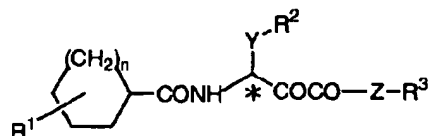


(mは1～6の整数である)、nは1～3の整数であり、*はS配置、R配置又はその混合物である] で表される化合物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



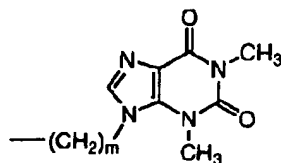
〔式中のR¹は低級アルキル基であり、Yは低級アルキレン基であり、R²は水酸基、置換基として1～3個のハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基を有していてもよいアリール基またはアリール低級アルコキシ基であり、Zは酸素原子、イミノ基または式

【化2】



で表される基であり、R³は水素原子、低級アルキル基、アリール基、ピリジル基、置換基として水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基を有していてもよいアリール低級アルキル基、ピリジル低級アルキル基または式

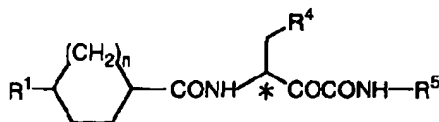
【化3】



〔式中のmは1～6の整数である〕で表される基であり、nは1～3の整数であり、*が付された炭素原子はR配置の炭素原子、S配置の炭素原子またはその混合物を示す〕で表されるシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理的に許容される塩。

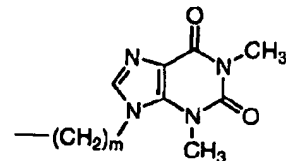
【請求項2】一般式

【化4】



〔式中のR¹は低級アルキル基であり、R⁴は置換基として1～3個のハロゲン原子を有していてもよいアリール基であり、R⁵はピリジル低級アルキル基または式

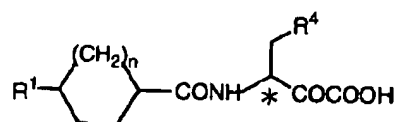
【化5】



〔式中のmは1～6の整数である〕で表される基であり、nは1～3の整数であり、*が付された炭素原子はR配置の炭素原子、S配置の炭素原子またはその混合物を示す〕で表される請求項1記載のシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項3】一般式

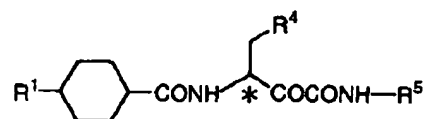
【化6】



〔式中のR¹は低級アルキル基であり、R⁴は置換基として1～3個のハロゲン原子を有していてもよいアリール基であり、nは1～3の整数であり、*が付された炭素原子はR配置の炭素原子、S配置の炭素原子またはその混合物を示す〕で表される請求項1記載のシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理的に許容される塩。

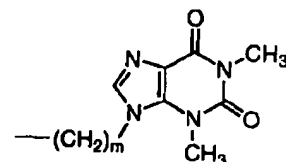
【請求項4】一般式

【化7】



〔式中のR¹は低級アルキル基であり、R⁴は置換基として1～3個のハロゲン原子を有していてもよいアリール基であり、R⁵はピリジル低級アルキル基または式

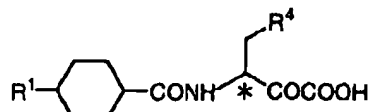
【化8】



〔式中のmは1～6の整数である〕で表される基であり、*が付された炭素原子はR配置の炭素原子、S配置の炭素原子またはその混合物を示す〕で表される請求項2記載のシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項5】一般式

【化9】



(式中の R^1 は低級アルキル基であり、 R^4 は置換基として1～3個のハロゲン原子を有していてもよいアリール基であり、*が付された炭素原子はR配置の炭素原子、S配置の炭素原子またはその混合物を示す)で表される請求項3記載のシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項6】3-(4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル]酪酸アミド、3-(4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル-N-[2-(4-ピリジル)エチル]酪酸アミド、3-(4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル-N-[3-(4-ピリジル)プロピル]酪酸アミド、3-(4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル]酪酸アミド、3-(4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-[3-(1,3-ジメチル-2,6-ジオキソ-1,2,3,6-テトラヒドロプリン-9-イル)プロピル]-2-オキソ-4-フェニル酪酸アミドおよびその光学活性体から選択される請求項4記載のシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項7】3-(4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸、3-(4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキソ酪酸およびその光学活性体から選択される請求項5記載のシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項8】請求項1記載のシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる医薬。

【発明の詳細な説明】

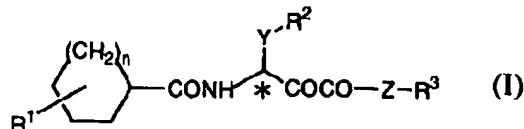
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬品として有用なシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関するものである。

【0002】さらに詳しく述べれば、本発明は、システインプロテアーゼ阻害作用を有する、一般式

【0003】

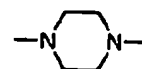
【化10】



【0004】【式中の R^1 は低級アルキル基であり、Yは低級アルキレン基であり、 R^2 は水酸基、置換基として1～3個のハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基を有していてもよいアリール基またはアリール低級アルコキシ基であり、Zは酸素原子、イミノ基または式

【0005】

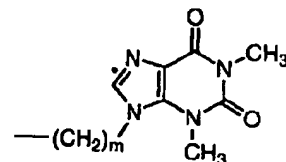
【化11】



【0006】で表される基であり、 R^3 は水素原子、低級アルキル基、アリール基、ピリジル基、置換基として水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基を有していてもよいアリール低級アルキル基、ピリジル低級アルキル基または式

【0007】

【化12】



【0008】(式中のmは1～6の整数である)で表される基であり、nは1～3の整数であり、*が付された炭素原子はR配置の炭素原子、S配置の炭素原子またはその混合物を示す)で表されるシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関するものである。

【0009】

【従来の技術】システインプロテアーゼとしては、カテプシンB、C、H、K、L、N、O、Sおよびカルパインなどが知られており、種々の機能が確認されている。例えば、喘息、リウマチなどの自己免疫疾患はカテプシンS、Lが関与していることが示唆されている(Immunity, Vol. 10, pp. 207-217 (1999); J. Clin. Invest., Vol. 101, pp. 2351-2363 (1998); Science, Vol. 280, pp. 450-453 (1998))。骨破壊、骨コラーゲンの加水分解には、カテプシンKやLが関与していることが報告されている(FEB Letters, No. 269, pp. 189

-193 (1990); FEBS Letters, No. 321, pp. 247-250 (1993); Biochemical and Biophysical Research Communications, No. 125, pp. 441-447 (1984); Eur. J. Pharmacol., Vol. 300, p. 131-135 (1996)). 免疫応答の関与する疾患、虚血時の神経細胞の壊死には、カテプシンB、Lまたはカルパインが関与していることが示唆されている (Stroke, Vol. 25, pp. 2265-2270 (1994); Exp. Mol. Med., Vol. 30, pp. 257-262 (1998); Eur. J. Neurosci., Vol. 10, pp. 1723-1733 (1998); Exp. Neurol., Vol. 155, pp. 187-194 (1999)). アルツハイマー病患者の脳内での老人斑形成には、カテプシンBやLの関与が示唆されている (Glia, Vol. 7, pp. 183-191 (1993); Biochemical and Biophysical Research Communications, No. 177, pp. 377-387 (1991)). ガン転移には、カテプシンBやLが関与していることが示唆されている (Ir. J. Med. Sci., Vol. 167, pp. 4-8 (1998); Int. J. Biol. Markers, Vol. 13, pp. 139-144 (1988)).

【0010】また、最近、カテプシンSとKは同じパペインファミリーに属し、その一次構造に高い相同性があることが報告されている (Protein Eng., Vol. 11, pp. 1007-1013 (1998年)). 更に、カテプシンB、L、S、K、パペインの構造的、機能的相似性が報告されている (Biol. Chem., Vol. 378, pp. 141-150 (1997)).

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、システインプロテアーゼ阻害作用を有する新規な化合物を提供することである。

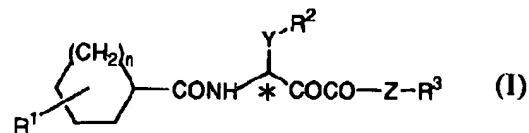
【0012】

【発明の実施の形態】本発明者らは、システインプロテアーゼ阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、前記一般式(I)で表されるシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体が、下記の如く優れたシステインプロテアーゼ阻害活性を発揮するという知見を得、本発明を成すに至った。

【0013】即ち、本発明は、一般式

【0014】

【化13】



【0015】〔式中のR¹は低級アルキル基であり、Yは低級アルキレン基であり、R²は水酸基、置換基として1~3個のハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基を有していてもよいアリール基またはアリール低級アルコキシ基であり、Zは酸素原子、イミノ基または式

【0016】

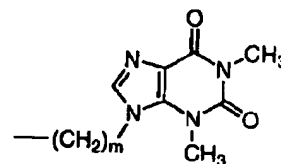
【化14】



【0017】で表される基であり、R³は水素原子、低級アルキル基、アリール基、ピリジル基、置換基として水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ低級アルコキシ基または低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基を有していてもよいアリール低級アルキル基、ピリジル低級アルキル基または式

【0018】

【化15】



【0019】(式中のmは1~6の整数である)で表される基であり、nは1~3の整数であり、*が付された炭素原子はR配置の炭素原子、S配置の炭素原子またはその混合物を示す]で表されるシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩に關するものである。

【0020】前記一般式(I)で表される化合物において、低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、ピリジル基とは、2-ピリジル基、3-ピリジル基または4-ピリジル基をいい、ピリジル低級アルキル基とは、上記ピリジル基で置換された上記低級アルキル基をいう。低級アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアル

ルキレン基をいう。低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいい、カルボキシ低級アルコキシ基とは、カルボキシ基で置換された上記低級アルコキシ基をいう。低級アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシル

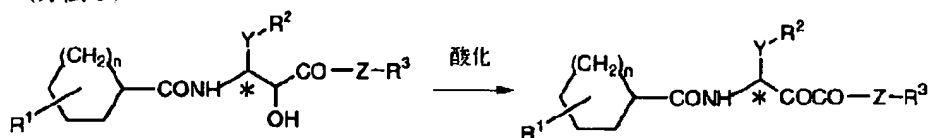
オキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいい、低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基とは、上記低級アルコキシカルボニル基で置換された上記低級アルコキシ基をいう。アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基をいい、アリール低級アルキル基とは、上記アリール基で置換された上記低級アルキル基をいい、アリール低級アルコキシ基とは、上記アリール基で置換された上記低級アルコキシ基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。

【0021】前記一般式(I)で表される本発明の化合物は、例えば、以下の方法1に従い製造することができる。

【0022】

【化16】

(方法1)



【0023】(式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、Y、Z、nおよび*が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)

【0024】本発明の化合物は、前記一般式(II)で表される α -ヒドロキシカルボン酸誘導体を各種溶媒中、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードオキソール-3(1H)-オン、次亜塩素酸ナトリウム、重クロム酸ピリジニウム、クロクロム酸ピリジニウムなどの酸化剤の存在下に酸化させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、水、アセ

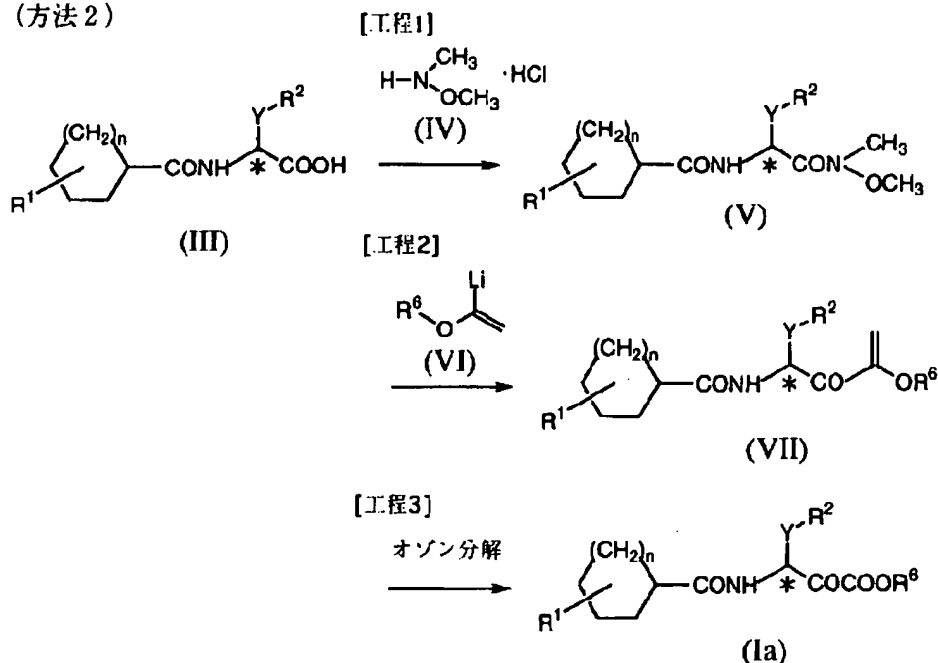
トニトリル、N, N-(*l*)メチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げるができる。当該反応温度は通常室温～50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0025】前記一般式(I)で表される本発明の化合物中、下記一般式(Ia)で表される化合物は、以下の方法2に従い製造することもできる。

【0026】

【化17】

(方法2)



【0027】(式中の R^6 は低級アルキル基であり、 R^1 、 R^2 、 Y 、 n および*が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)

【0028】工程1

前記一般式(V)で表される化合物は前記一般式(II)で表されるアミノ酸誘導体と前記式(IV)で表されるN、O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩とを、不活性溶媒中、N、N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、ジフェニルホスホリルアジドなどの縮合剤の存在下に反応させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、四塩化炭素、ベンゼン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。当該反応温度は通常0~50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~3日間である。

【0029】工程2

前記一般式(VII)で表される化合物は、前記一般式(V)で表される化合物と前記一般式(VI)で表される α -アルコキシビニルリチウムとを、各種溶媒中で反応させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。当該反応温度は通常-78~0℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分~1時間である。

【0030】工程3

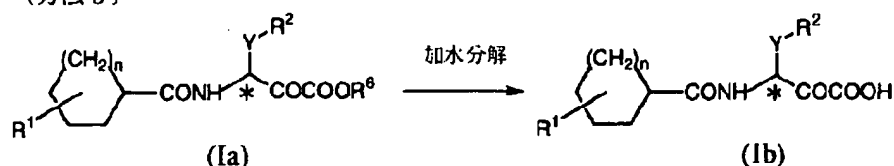
化合物(Ia)は、前記一般式(VII)で表される化合物を常法に従いオゾン分解することにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレンなどを挙げることができる。当該反応温度は通常-78℃~室温であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分~3時間である。

【0031】前記一般式(I)で表される本発明の化合物中、下記一般式(Ib)で表される化合物は、以下の方法3に従い製造することもできる。

【0032】

【化18】

(方法3)



【0033】(式中の R^1 、 R^2 、 R^6 、 Y 、 n および*が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)

【0034】化合物(Ib)は、前記一般式(Ia)で表される本発明の化合物を各種溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの塩基を用いて常法に従い加水分解させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、エタノール、メタノール、ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができる。当該反応温度は通常

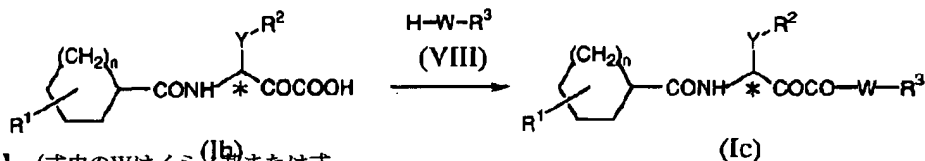
-20~100℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1~12時間である。

【0035】前記一般式(I)で表される本発明の化合物中、下記一般式(Ic)で表される化合物は、以下の方法4に従い製造することもできる。

【0036】

【化19】

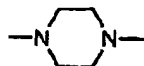
(方法4)



【0037】(式中のWはイミノ基または式

【0038】

【化20】



【0039】で表される基であり、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y 、 n および*が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)

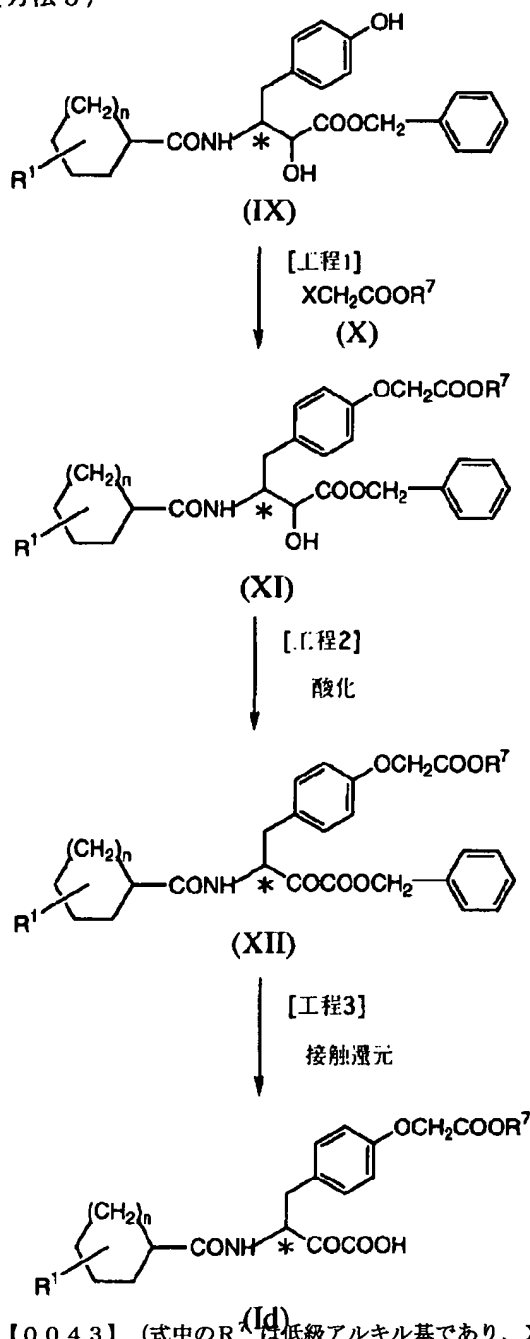
【0040】化合物(Ic)は、前記一般式(Ib)で表される本発明の化合物と一般式(VIII)で表されるアミン誘導体とを、不活性溶媒中、N、N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、ジフェニルホスホリルアジドなどの縮合剤の存在下にアミド化反応させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、四塩化炭素、ベンゼン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。当該反応温度は通常0~50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~1日間である。

【0041】前記一般式(I)で表される本発明の化合物中、下記一般式(Id)で表される化合物は、以下の方法5に従い製造することもできる。

【0042】

【化21】

(方法5)



【0043】(式中の R^1 は低級アルキル基であり、X

はハロゲン原子であり、 R^1 、 n および*が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)

【0044】工程1

前記一般式(XI)で表される化合物は、前記一般式(I X)で表される α -ヒドロキシカルボン酸誘導体と前記一般式(X)で表されるハロ酢酸エステル誘導体とを、各種溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げるができる。当該反応温度は通常0~50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~5時間である。

【0045】工程2

前記一般式(XII)で表される化合物は、前記一般式(XI)で表される化合物を各種溶媒中、1, 1, 1-トリアセトキシー-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードオキソール-3(1H)-オン、次亜塩素酸ナトリウム、重クロム酸ピリジニウム、クロロクロム酸ピリジニウムなどの酸化剤の存在下に酸化させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、水、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げるができる。当該反応温度は通常室温~50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間~1日間である。

【0046】工程3

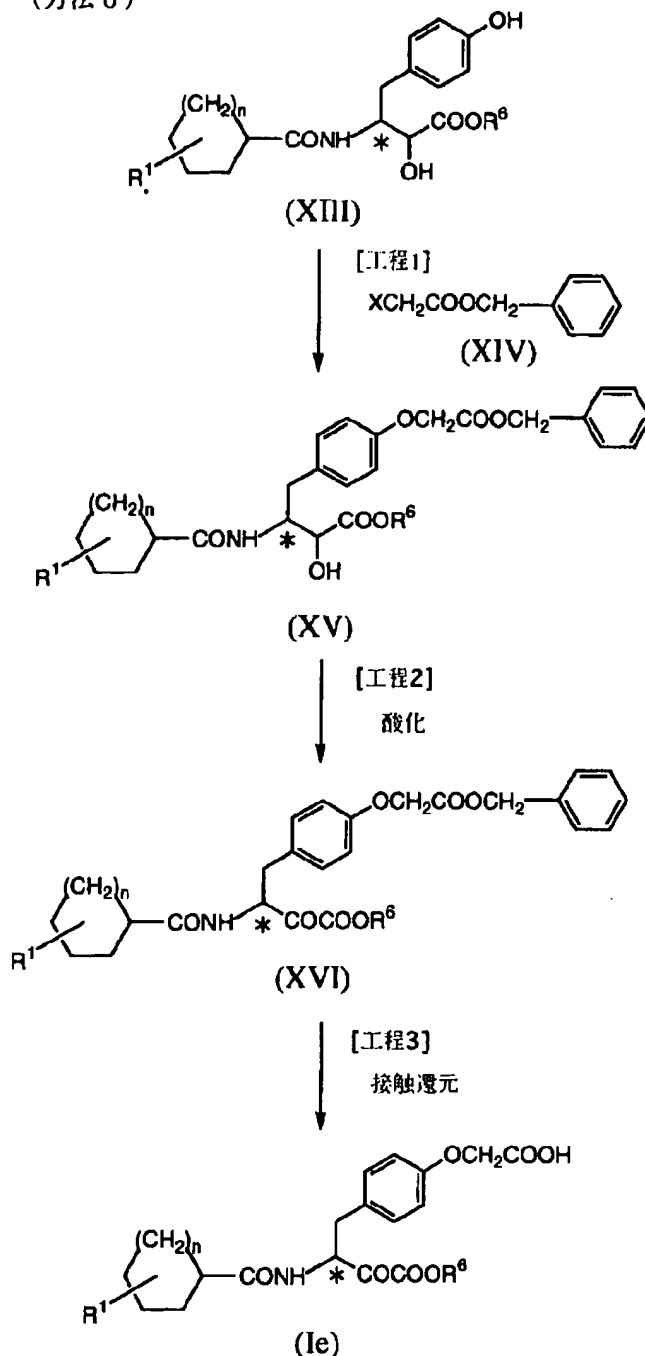
化合物(I d)は、前記一般式(XII)で表される化合物を、各種溶媒中、常法に従い接触還元することにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができる。当該反応温度は通常20~50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1~5時間である。

【0047】前記一般式(I)で表される本発明の化合物中、下記一般式(I e)で表される化合物は、以下の方法6に従い製造することもできる。

【0048】

【化22】

(方法6)



【0049】(式中の R^1 、 R^6 、 X 、 n および*が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)

【0050】工程1

前記一般式(XV)で表される化合物は、前記一般式(XIII)で表される α -ヒドロキシカルボン酸誘導体と前記一般式(XIV)で表されるハロ酢酸エステル誘導体とを、各種溶媒中、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、テト

ラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。当該反応温度は通常0~50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~5時間である。

【0051】工程2

前記一般式(XVI)で表される化合物は、前記一般式(XV)で表される化合物を各種溶媒中、1,1,1-トリアセトキシー1,1-ジヒドロ1,2-ベンゾヨ

ードオキソールー 3 (1 H) -オン、次亜塩素酸ナトリウム、重クロム酸ピリジニウム、クロロクロム酸ピリジニウムなどの酸化剤の存在下に酸化させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、水、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。当該反応温度は通常室温～50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0052】工程3

化合物 (I e) は、前記一般式 (XVI) で表される化合物を、各種溶媒中、常法に従い接触還元することにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができる。当該反応温度

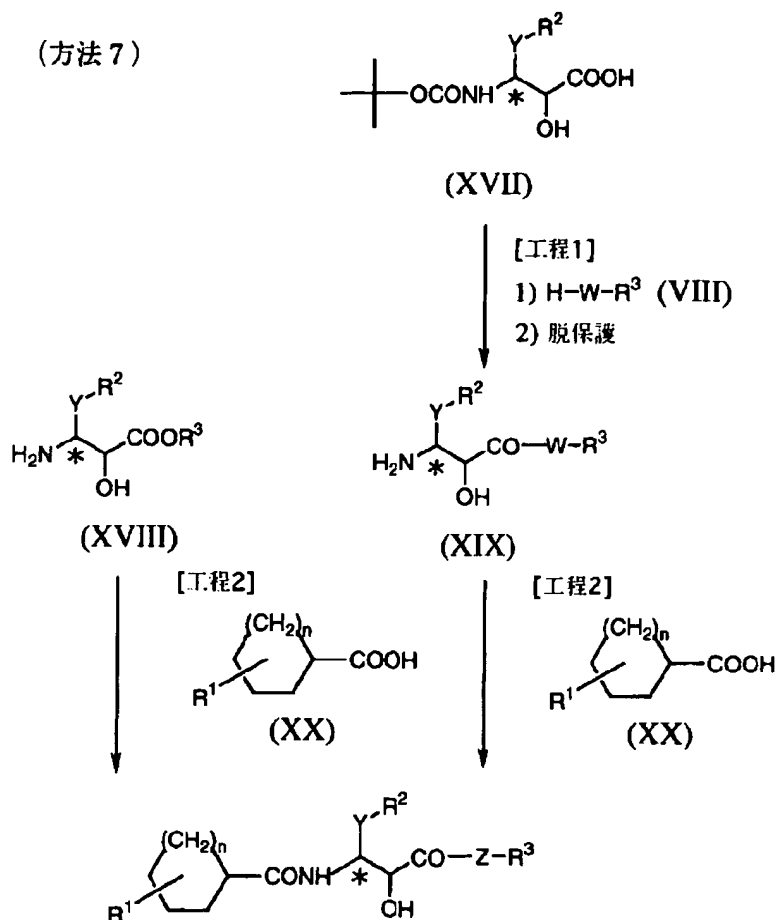
は通常室温～50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1～5時間である。

【0053】本発明の前記一般式 (I) で表される化合物中、光学活性体は、異性体混合物として得られた前記一般式 (I) で表される化合物をカラムクロマトグラフィー等の方法により常法に従い分離することにより製造することもできる。

【0054】前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) で表される化合物 (前記一般式 (IX) および (XIII) で表される化合物を含む) は、例えば、以下の方法7に従い製造することができる。

【0055】

【化23】



【0056】(式中のR¹、R²、R³、W、Y(II)、nおよび*が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)

【0057】工程1

前記一般式 (XIX) で表される化合物は、前記一般式 (XVII) で表されるα-ヒドロキシカルボン酸誘導体と前記一般式 (VIII) で表されるアミン誘導体と

を、不活性溶媒中、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびベンゾトリアゾールー 1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-(1H-ベンゾトリアゾールー 1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム

テトラフルオロボレート、ジフェニルホスホリルアジドなどの縮合剤の存在下にアミド化反応させた後、常法に従い脱保護することにより製造することができる。アミド化反応に用いられる溶媒としては、例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、四塩化炭素、ベンゼン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、それらの混合溶媒などを挙げる事ができる。アミド化における反応温度は通常0～50℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。

【0058】工程2

化合物(II)は、前記一般式(XVII)または(XIX)で表される化合物と前記一般式(XX)で表されるカルボン酸誘導体とを、不活性溶媒中、N、N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルア

ミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、ジフェニルホスホリルアジドなどの縮合剤の存在下にアミド化反応させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、N、N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、四塩化炭素、ベンゼン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、それらの混合溶媒などを挙げる事ができる。当該反応温度は通常0～50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。

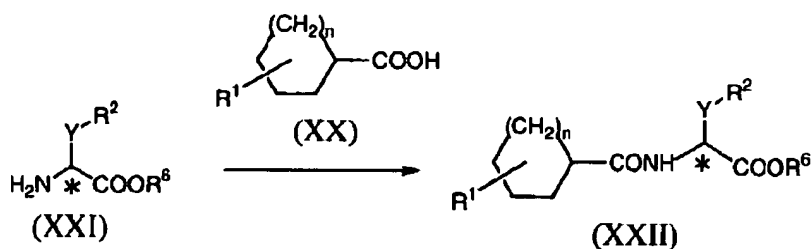
【0059】前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(III)で表される化合物は、例えば、以下の方法8に従い製造することができる。

【0060】

【化24】

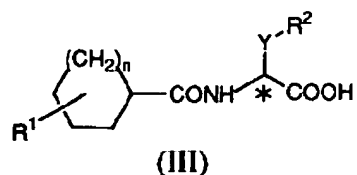
(方法8)

【工程1】



【工程2】

加水分解



【0061】(式中の R^1 、 R^2 、 R^6 、Y、nおよび*が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)

【0062】工程1

前記一般式(XXII)で表される化合物は、前記一般式(XXI)で表されるアミン誘導体と前記一般式(XX)で表されるカルボン酸誘導体とを、不活性溶媒中、N、N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、ジフェニルホスホリルアジドなどの縮合剤の存在下にアミド化反応させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例え

ば、N、N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、四塩化炭素、ベンゼン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、それらの混合溶媒などを挙げる事ができる。当該反応温度は通常0～50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分～1日間である。

【0063】工程2

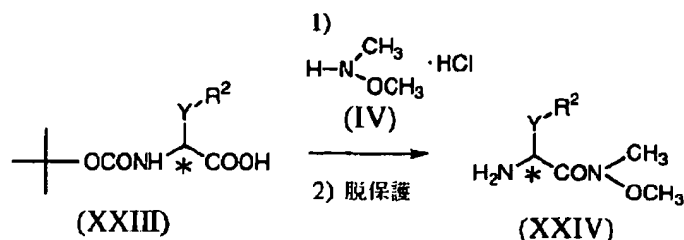
化合物(III)は、前記一般式(XXII)で表される化合物を、各種溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの塩基を用いて常法に従い加水分解させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、エタノール、メタノール、ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げる事ができる。当該反応温度は通常室温～50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1～12時間である。

【0064】前記製造方法において用いられる前記一般式(V)で表される化合物は、例えば、以下の方法9に従い製造することもできる。

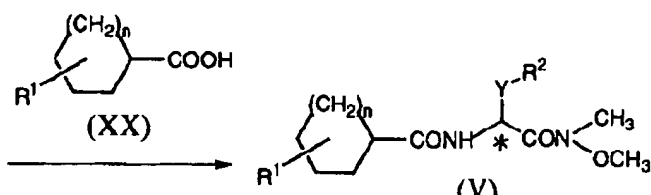
【0065】
【化25】

(方法9)

【工程1】



【工程2】



【0066】(式中のR¹、R²、Y、nおよび*が付された炭素原子は前記と同じ意味をもつ)

【0067】工程1

前記一般式(XXIV)で表される化合物は、前記一般式(XXIII)で表されるカルボン酸誘導体と前記一般式(IV)で表されるN、O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩とを、不活性溶媒中、N、N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、ジフェニルホスホリルアジドなどの縮合剤の存在下にアミド化反応させた後、常法に従い脱保護することにより製造することができる。アミド化反応に用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、四塩化炭素、ベンゼン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。アミド化における反応温度は通常0~50℃であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~1日間である。

【0068】工程2

化合物(V)は、前記一般式(XXIV)で表される化合物と前記一般式(XX)で表されるカルボン酸誘導体とを、不活性溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、1,3-ジシクロヘキシルカルボジ

イミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート、ジフェニルホスホリルアジドなどの縮合剤の存在下にアミド化反応させることにより製造することができる。当該反応に用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、四塩化炭素、ベンゼン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。当該反応温度は通常0~50℃であり、当該反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分~1日間である。

【0069】前記製造方法において用いられる前記一般式(XXI)および(XXIII)で表される化合物は、市販品を用いるか、文献記載の方法またはそれと類似した方法に従い反応させることにより得ることができる(例えば、J. Heterocyclic Chem., Vol. 34, pp. 835-844(1997))。

【0070】前記製造方法において用いられる前記一般式(XVII)および(XVIII)で表される化合物は、市販品を用いるか、または文献記載の方法またはそれと類似した方法に従い反応させた後、所望によりカラムクロマトグラフィー等の方法により常法に従い分離することにより得ることができる(例えば、Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. 65, pp. 360-365(1992); Tetrahedron Lett., Vol. 35, pp. 2845-2848(1994))。

【0071】前記製造方法において用いられる前記一般

式 (XX) で表される化合物は、市販品を用いるか、文献記載の方法またはそれと類似した方法に従い反応させた後、所望によりカラムクロマトグラフィー等の方法により常法に従い分離することにより得ることができる (例えば、J. Med. Chem., Vol. 32, p. 1436-1441 (1989); Tetrahedron Lett., Vol. 38, pp. 1899-1902 (1997); J. Org. Chem., Vol. 46, pp. 3127-3128 (1981))。

【0072】前記製造方法において得られる本発明の化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法等により単離精製することができる。

【0073】本発明の前記一般式 (I) で表されるシクロアルカンカルボン酸アミド誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、モルホリン、ピペリジン、リジンなどの有機塩基との塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩を挙げることができる。

【0074】本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

【0075】本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス体の化合物またはトランス体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。これらの幾何異性体は、例えば、出発物質として所望の幾何異性体を用いて反応させることにより製造することができる。

【0076】本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には最低2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体 (光学活性体) を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

【0077】本発明の化合物は、優れたカテプシンS阻害作用、カテプシンB阻害作用、カテプシンL阻害作用などを有しており、システインプロテアーゼ阻害剤として有用な化合物である。それ故、本発明の化合物は、骨粗鬆症、関節炎、リウマチ、アルツハイマー症、パーキンソン病、喘息、血栓症の予防または治療剤、免疫抑制剤、脳虚血時の障害、アポトーシス、ガン転移、神経細胞死、白内障形成の抑制剤等として使用することができる。

【0078】本発明の医薬品組成物を実際の治療に用い

る場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

【0079】これらの医薬品組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

【0080】本発明の医薬品組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩の投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合、成人1日当たり概ね0.01~300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。

【0081】

【実施例】本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

【0082】参考例1

(RS)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸
2-アセチルアミノマロン酸ジエチル (5.00g)、ヨウ化カリウム (0.38g) のエタノール (40.0ml) 溶液に、20%ナトリウムエトキシドのエタノール (9.5ml) 溶液を加えた後、1,2-ジクロロ-4-クロロメチルベンゼン (3.35ml) のエタノール (10.0ml) 溶液を加え、3.5時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸エチル/ヘキサンの混合溶媒で再結晶して2-アセチルアミノ-2-(3,4-ジクロロベンジル)マロン酸ジエチル (4.39g) を得た。2-アセチルアミノ-2-(3,4-ジクロロベンジル)マロン酸ジエチル (4.39g) を濃塩酸 (140ml) に加え、終夜加熱還流した。冷却後析出した結晶を濾取して (RS)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸塩酸塩 (4.10g) を得た。(RS)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸塩酸塩 (4.10g) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (5.10g) を2規定水酸化ナトリウム水溶液 (20.0ml) に溶解し、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(RS)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-

(3, 4-ジクロロフェニル) プロピオン酸 (3.30 g) を得た。

【0083】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm
m: 1.31 (9H, s), 2.82 (1H, m), 3.06 (1H, m), 4.08 (1H, m), 7.00 (1H, br), 7.24 (2H, d, J=8.2Hz), 7.49 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=8.2Hz)

【0084】参考例2

(S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル) 酪酸エチル塩酸塩

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 (36.84 g) およびN-メチルモルホリン (30.7 ml) の1, 2-ジメトキシエタン (200 ml) 溶液に、-30℃にてクロロギ酸イソブチル (37.4 ml) を加え、同温にて3分間攪拌した。生じた沈殿物を濾去した後、濾液に水素化ホウ素ナトリウム (14.8 g) の水 (100 ml) 溶液を-10℃にて加え、同温にて20分間攪拌した。反応混合物を蒸留水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%クエン酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-イソブトキシカルボニルオキシフェニル) プロパノール (46.0 g) を得た。(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-イソブトキシカルボニルオキシフェニル) プロパノール (46.0 g) およびトリエチルアミン (51.0 ml) をジメチルスルホキシド (86 ml) に溶解した後、氷冷下三酸化イオウ-ピリジン錯体 (58.1 g) を加え、室温下30分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を蒸留水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-イソブトキシカルボニルオキシフェニル) ブチルアルデヒド (30.36 g) を得た。

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-イソブトキシカルボニルオキシフェニル) ブチルアルデヒド (30.36 g) およびシアン化ナトリウム (13.01 g) を酢酸エチル (500 ml) と蒸留水 (100 ml) の混合液に溶解し、氷冷下2規定塩酸 (130 ml) を30分間かけて加え、室温下7時間攪拌した。反応混合物に濃塩酸 (70 ml) を加えた後、減圧下酢酸エチルを留去した。残留物に濃塩酸 (70 ml) を加え、24時間加熱還流した。冷後反応混合物を28%アンモニア水でpH3に調整し、減圧下濃縮乾固した。残留物に飽和塩化水素エタノール溶液を加え、80℃にて5時間加熱した。溶媒を減圧下留去した後、残留物を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄した。水層を飽和重曹水で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物を4規定塩化水素酢

酸エチル溶液で処理して生じた塩を濾取した。得られた塩をエタノール/酢酸エチルで再結晶して(S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル) 酪酸エチル塩酸塩 (0.887 g) を得た。

【0085】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm
m: 1.18 (3H, t, J=7.0Hz), 2.76 (1H, dd, J=9.9, 13.6Hz), 2.90 (1H, dd, J=5.2, 13.6Hz), 3.40-3.60 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.06 (2H, q, J=7.0Hz), 6.50-6.65 (1H, m), 6.74 (2H, d, J=8.5Hz), 7.06 (2H, d, J=8.5Hz), 8.03 (1H, br s), 8.05-8.15 (2H, m), 9.42 (1H, br s)

【0086】参考例3

(R)-2-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸 D-フェニルアラニンエチルエステルチル酸塩 (1.00 g)、トランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボン酸 (0.412 g)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.08 g) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、室温下ジソプロピルエチルアミン (0.86 ml) を加え、同温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物を蒸留水で処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、残留物をメタノールに溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温下1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残留物を1規定塩酸で酸性に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、(R)-2-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸 (0.725 g) を得た。

【0087】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.84 (6H, d, J=7.0Hz), 0.90-1.05 (3H, m), 1.30-1.45 (3H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 3.12 (1H, dd, J=6.1, 13.6Hz), 3.23 (1H, dd, J=5.5, 13.6Hz), 4.83 (1H, m), 6.03 (1H, m), 7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (3H, m)

【0088】参考例4

D-フェニルアラニンエチルエステルチル酸塩の代わりに(S)-2-アミノ-4-ベンジルオキシ酪酸エチル塩酸塩を用いて、参考例3と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(S)-4-ベンジルオキシ-2-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) 酪酸

【0089】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.83 (6H, d, J=7.1Hz), 0.86-0.92 (2H, m), 1.17-1.28 (2H, m), 1.38 (1H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 1.92 (1H, m), 2.12-2.22 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.46-4.54 (3H, m), 7.29-7.39 (5H, m)

【0090】参考例5

(R)-2-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-メトキシ-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド

(R)-2-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸(0.735g)、ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.235g)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(1.06g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン(0.80ml)を加え、室温下6時間攪拌した。反応混合物を蒸留水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、(R)-2-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-メトキシ-N-メチル-3-フェニルプロピオン酸アミド(0.67g)を得た。

【0091】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.85 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 0.90-1.08 (3H, m), 1.31-1.42 (3H, m), 1.75 (2H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 1.80-1.91 (2H, m), 1.98 (1H, tt, $J=3.5, 12.1\text{Hz}$), 2.93 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.70 (3H, s), 5.23 (1H, m), 6.08 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.26-7.29 (2H, m)

【0092】参考例6

(R)-2-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸の代わりに(S)-4-ベンジルオキシ-2-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)酪酸を用いて、参考例5と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(S)-4-ベンジルオキシ-2-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-メトキシ-N-メチル酪酸アミド

【0093】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.84 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.86-1.03 (3H, m), 1.28-1.43 (3H, m), 1.69-2.00 (6H, m), 2.10 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.54-3.62 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.45 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 4.50 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 5.04 (1H, br), 6.65 (1H, br), 7.27-7.39 (5H, m)

【0094】参考例7

(RS)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルプロピオン酸アミド

(RS)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)プロピオン酸(0.35g)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフ

エート(0.521g)およびジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.115g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10.0ml)に溶解し、氷冷下トリエチルアミン(0.50ml)を加え、室温下3.5時間攪拌した。反応混合物を10%クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、(RS)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルプロピオン酸アミド(0.392g)を得た。

【0095】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.41 (9H, s), 2.82 (1H, dd, $J=7.2, 13.5\text{Hz}$), 3.02 (1H, dd, $J=5.7, 13.5\text{Hz}$), 3.19 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.90 (1H, m), 5.23 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

【0096】参考例8

(RS)-2-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルプロピオン酸アミド(RS)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルプロピオン酸アミド(1.33g)に4規定塩化水素酢酸エチル溶液(15.0ml)を加え、室温下20分間攪拌した後、溶媒および過剰の塩化水素を減圧下留去した。残留物(1.27g)、トランス-n-ブチルシクロヘキサンカルボン酸(0.62g)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(1.49g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20.0ml)に溶解し、氷冷下トリエチルアミン(1.42ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を10%クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、(RS)-2-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルプロピオン酸アミド(0.754g)を得た。

【0097】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.83-0.94 (5H, m), 1.14-1.29 (7H, m), 1.35-1.44 (2H, m), 1.77-1.87 (4H, m), 2.01 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J=6.2, 13.7\text{Hz}$), 3.06 (1H, dd, $J=6.2, 13.7\text{Hz}$), 3.19 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.19 (1H, m), 6.15 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.95 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

【0098】実施例1

(R)-3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキ

シルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸エチル

エチルビニルエーテル (1.8 ml) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下 -78℃ にて tert-ブチルリチウム (1.46 M, 10 ml) を加え、0℃ まで昇温した後、同温にて 20 分間撹拌した。再び -78℃ に冷却した後、反応混合物に

(R) - 3- (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - N-メトキシ-N-メチル-2-オキソ-4-フェニル酪酸アミド (0.67 g) のテトラヒドロフラン (3.0 ml) 溶液を加え、同温にて 15 分間撹拌した。反応混合物を氷-塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、白色結晶 (0.64 g) を得た後、塩化メチレン (50 ml) に溶解し、-78℃ にてオゾンガスを吹き込んだ。反応液が青色に着色した後、同温にてピリジン (2.0 ml)、ジメチルスルフィド

(2.0 ml) を加え、同温にて 5 分間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 規定塩酸、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、(R) - 3- (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸エチル (0.34 g) を得た。

【0099】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.84 (6H, d, J=6.7Hz), 0.90-1.07 (3H, m), 1.26-1.43 (7H, m), 1.72-1.89 (4H, m), 2.00 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.26 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.32 (1H, m), 5.38 (1H, m), 5.89 (1H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.20-7.33 (3H, m)

【0100】実施例 2

(R) - 3- (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - N-メトキシ-N-メチル-2-オキソ-4-フェニル酪酸アミドの代わりに (S) - 4-ベンジルオキシ-2- (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - N-メトキシ-N-メチル酪酸アミドを用いて、実施例 1 と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(S) - 5-ベンジルオキシ-3- (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル吉草酸エチル

【0101】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.85 (6H, d, J=6.9Hz), 0.89-1.04 (3H, m), 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 1.24-1.44 (3H, m), 1.73 (2H, d, J=12.6Hz), 1.84 (2H, t, J=15.1Hz), 1.98 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.34 (1H, m), 3.45 (1H, td, J=2.8, 9.2Hz), 3.54 (1H, m), 4.16-4.31 (2H, m), 4.38 (2H, s),

5.15 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=5.6), 7.26-7.38 (5H, m)

【0102】実施例 3

(R) - 3- (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - N-メトキシ-N-メチル-2-オキソ-4-フェニル酪酸アミドの代わりに (R) - 3- (トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 3- (3, 4-ジクロロフェニル) - N-メトキシ-N-メチルプロピオン酸アミドを用いて、実施例 1 と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(RS) - 3- (トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 4- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-オキソ酪酸エチル

【0103】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.84-0.94 (5H, m), 1.13-1.44 (9H, m), 1.38 (3H, t, J=7.2Hz), 1.78-1.85 (4H, m), 2.04 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J=6.6, 14.2Hz), 3.27 (1H, dd, J=6.0, 14.2Hz), 4.34 (2H, q, J=7.2Hz), 5.32 (1H, m), 5.94 (1H, d, J=6.9Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.0Hz), 7.36 (1H, d, J=8.2Hz)

【0104】実施例 4

(RS) - 3- (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸

(R) - 3- (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸エチル (0.34 g) をメタノール (4.0 ml) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.69 ml) を加え、室温下 2 時間撹拌した。溶媒を減圧下留去後、残留物を蒸留水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1 規定塩酸で pH 1 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(RS) - 3- (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸 (0.19 g) を得た。

【0105】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.82 (6H, d, J=7.0Hz), 0.85-1.00 (3H, m), 1.13-1.28 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.53-1.72 (4H, m), 2.04 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.80 (1H, dd, J=6.1, 13.6Hz), 3.10 (1H, dd, J=5.5, 13.6Hz), 4.82 (1H, m), 7.18-7.21 (3H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 8.30 (1H, m)

【0106】実施例 5

(R) - 3- (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸エチルの代わりに (S) - 5-ベンジルオキシ-3- (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル吉草酸エチルを用いて、実施例 4 と同様の方法により、以下の化合物を得

た。

(RS) - 5 - ベンジルオキシ - 3 - (トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2 - オキソ - 4 - フェニル吉草酸

【0107】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.85 (6H, d, J=6.8Hz), 0.86-0.98 (3H, m), 1.19-1.30 (2H, m), 1.39 (1H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 1.97 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.34 (1H, m), 3.53-3.63 (2H, m), 4.39 (1H, d, J=11.3Hz), 4.45 (1H, d, J=11.3Hz), 5.05 (1H, m), 6.88 (1H, br), 7.28-7.39 (5H, m)

【0108】実施例6

(R) - 3 - (トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2 - オキソ - 4 - フェニル酪酸エチルの代わりに (RS) - 3 - (トランス - 4 - n - プチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - オキソ酪酸エチルを用いて、実施例4と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(RS) - 3 - (トランス - 4 - n - プチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 4 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - オキソ酪酸

【0109】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.77-0.78 (5H, m), 1.09-1.29 (9H, m), 1.53-1.73 (4H, m), 2.01 (1H, m), 2.80 (1H, dd, J=10.0, 13.9Hz), 3.12 (1H, dd, J=4.9, 13.9Hz), 4.78 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.47 (1H, d, J=2.0Hz), 7.54 (1H, d, J=8.3Hz), 8.32 (1H, d, J=7.2Hz)

【0110】参考例9

(2R, 3S) - 3 - (トランス - 4 - n - プチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル酪酸エチル

(2R, 3S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル酪酸エチル塩酸塩 (0.10g)、トランス - 4 - n - プチルシクロヘキサンカルボン酸 (0.072g) およびベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.18g) をN, N - ジメチルホルムアミド (1.0ml) に溶解し、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (0.13ml) を加え、室温下7時間攪拌した。反応混合物を蒸留水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1規定塩酸、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(2R, 3S) - 3 - (トランス - 4 - n - プチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル酪酸エチル (0.135g) を得た。

【0111】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.81-0.92 (5H, m), 1.11-1.47 (18H, m), 2.87-2.98 (2H, m), 4.07-4.13 (2H, m), 4.59 (1H, m), 5.66 (1H, d, J=9.6Hz), 7.21-7.32 (5H, m)

【0112】参考例10

トランス - 4 - n - プチルシクロヘキサンカルボン酸の代わりにトランス - 4 - イソプロピルシクロヘキサンカルボン酸、さらに (2R, 3S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル酪酸エチル塩酸塩の代わりに (2RS, 3S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) 酪酸エチル塩酸塩を用いて、参考例9と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(2RS, 3S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) 酪酸エチル

【0113】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.70-1.10 (9H, m), 1.15-1.45 (6H, m), 1.60-2.00 (5H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.50-4.70 (1H, m), 5.70-5.85 (1H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【0114】参考例11

(2RS, 3S) - 4 - (4 - エトキシカルボニルメトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) 酪酸エチル

(2RS, 3S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) 酪酸エチル (0.05g) および水素化ナトリウム (60%) (0.003g) のテトラヒドロフラン (2.5ml) 溶液に、プロモ酢酸エチル (0.022g) を加え、室温下40分間攪拌した。反応混合物にエタノール及び10%クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し、(2RS, 3S) - 4 - (4 - エトキシカルボニルメトキシフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (トランス - 4 - イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) 酪酸エチル (0.025g) を得た。

【0115】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.83 (6H, d, J=6.8Hz), 0.88-1.06 (3H, m), 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.30 (3H, t, J=7.1Hz), 1.22-1.42 (3H, m), 1.73-1.82 (4H, m), 1.91 (1H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 3.27 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.17 (2H, q, J=7.1Hz), 4.28 (2H, q, J=7.1Hz), 4.53 (1H, m), 4.60 (2H, s), 5.66 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=8.6Hz), 7.21 (2H, d, J=8.6Hz)

【0116】実施例7

(S) - 3 - (トランス - 4 - n - プチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2 - オキソ - 4 - フェニル酪酸エチル

(2R, 3S) - 3 - (トランス - 4 - n - プチルシク

ロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸エチル (0.135 g) を塩化メチレン (1.0 ml) に溶解し、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードオキソール-3 (1H) - オン (0.25 g) を加え、室温下80分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(S) - 3 - (トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸エチル (0.13 g) を得た。

【0117】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.78-0.96 (5H, m), 1.12-1.31 (8H, m), 1.30-1.42 (1H, m), 1.36 (3H, t, J=7.0Hz), 1.75-1.84 (4H, m), 2.01 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J=7.0, 14.3Hz), 3.26 (1H, dd, J=5.9, 14.3Hz), 4.32 (2H, q, J=7.0Hz), 5.38 (1H, m), 5.88 (1H, d, J=6.9Hz), 7.08-7.12 (2H, m), 7.22-7.32 (3H, m)

【0118】実施例8

(2R, 3S) - 3 - (トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸エチルの代わりに (2RS, 3S) - 4 - (4-エトキシカルボニルメトキシフェニル) - 2-ヒドロキシ-3 - (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) 酪酸エチルを用いて、実施例7と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(S) - 4 - (4-エトキシカルボニルメトキシフェニル) - 3 - (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ酪酸エチル

【0119】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.84 (6H, d, J=6.9Hz), 0.91-1.08 (3H, m), 1.21-1.44 (3H, m), 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 1.37 (3H, t, J=7.2Hz), 1.74-1.89 (4H, m), 2.00 (1H, m), 3.02 (1H, dd, J=6.7, 14.4Hz), 3.20 (1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2Hz), 4.32 (2H, q, J=7.2Hz), 4.59 (2H, s), 5.34 (1H, m), 5.88 (1H, d, J=7.2Hz), 6.83 (2H, d, J=8.7Hz), 7.01 (2H, d, J=8.7Hz)

【0120】実施例9

(RS) - 3 - (トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸

(S) - 3 - (トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸エチル (0.13 g) をメタノール (2.0 ml) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.13 ml) を加え、室温下40分間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残留物を蒸留水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を1規定塩酸でpH1に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(RS)

- 3 - (トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸 (0.036 g) を得た。

【0121】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.79-0.90 (5H, m), 1.11-1.38 (9H, m), 1.78-1.83 (4H, m), 2.02 (1H, m), 3.05 (1H, dd, J=8.5, 14.1Hz), 3.32 (1H, dd, J=5.2, 14.1Hz), 5.09 (1H, m), 5.98 (1H, m), 7.12-7.15 (2H, m), 7.20-7.35 (3H, m)

【0122】実施例10

(S) - 3 - (トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸エチルの代わりに (S) - 4 - (4-エトキシカルボニルメトキシフェニル) - 3 - (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ酪酸エチルを用いて、実施例9と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(RS) - 4 - (4-カルボキシメトキシフェニル) - 3 - (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ酪酸

【0123】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.82 (6H, d, J=6.9Hz), 0.83-0.99 (3H, m), 1.14-1.41 (3H, m), 1.57-1.71 (4H, m), 2.03 (1H, m), 2.74 (1H, m), 3.03 (1H, m), 4.61 (2H, s), 4.74 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=8.7Hz), 7.11 (2H, d, J=8.7Hz), 8.28 (1H, d, J=7.2Hz)

【0124】実施例11

(RS) - 5-ヒドロキシ-3 - (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ吉草酸

(RS) - 5-ベンジルオキシ-3 - (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル吉草酸 (0.025 g) のメタノール (5.0 ml) 溶液に10%パラジウム炭素を加え、1気圧の水素雰囲気下室温で接触還元した。触媒を濾去した後、濾液を減圧下濃縮し、(RS) - 5-ヒドロキシ-3 - (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ吉草酸 (0.007 mg) を得た。

【0125】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.82-0.85 (6H, m), 0.90-1.01 (3H, m), 1.21-1.33 (2H, m), 1.38 (1H, m), 1.67-1.83 (5H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 3.74-3.95 (2H, m), 4.48 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=8.5Hz)

【0126】実施例12

(RS) - N-ベンジル-3 - (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸アミド

(RS) - 3 - (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸 (0.08 g)、ベンジルアミン (0.026

g)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(0.105g)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解し、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン(0.06ml)を加え、室温下4時間攪拌した。反応混合物を氷-1規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、白色結晶として(RS)-N-ベンジル-3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸アミド(0.043g)を得た。

【0127】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.84 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.90-1.08 (3H, m), 1.29-1.44 (3H, m), 1.75 (2H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 1.83 (2H, t, $J=12.0\text{Hz}$), 1.98 (1H, t, $J=12.0\text{Hz}$), 3.16 (1H, dd, $J=7.4, 14.0\text{Hz}$), 3.35 (1H, dd, $J=5.5, 14.0\text{Hz}$), 4.46-4.57 (2H, m), 5.48 (1H, m), 5.96 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.06-7.09 (2H, m), 7.13 (1H, bs), 7.22-7.39 (8H, m)

【0128】実施例13

ベンジルアミンの代わりに2-フェニルエチルアミンを用いて、実施例12と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(RS)-3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-N-フェネチル-4-フェニル酪酸アミド

【0129】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.84 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 0.90-1.06 (3H, m), 1.29-1.43 (3H, m), 1.75 (2H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 1.84 (2H, t, $J=12.3\text{Hz}$), 1.98 (1H, tt, $J=3.6, 12.3\text{Hz}$), 2.83-2.94 (2H, m), 3.11 (1H, dd, $J=7.0, 13.7\text{Hz}$), 3.32 (1H, dd, $J=5.6, 13.7\text{Hz}$), 3.54-3.67 (2H, m), 5.47 (1H, m), 5.94 (1H, m), 6.89 (1H, bs), 7.01-7.05 (2H, m), 7.19-7.34 (8H, m)

【0130】実施例14

ベンジルアミンの代わりにn-ブチルアミンを用いて、実施例12と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(RS)-N-n-ブチル-3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸アミド

【0131】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.84 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.92-1.05 (6H, m), 1.31-1.43 (4H, m), 1.52-1.58 (3H, m), 1.76 (2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 1.84 (2H, t, $J=13.8\text{Hz}$), 1.99 (1H, m), 3.15 (1H, dd, $J=7.4, 13.8\text{Hz}$), 3.29-3.38 (3H, m), 5.46 (1H, dd, $J=7.4, 11.7\text{Hz}$), 5.97 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 6.83 (1H, bs), 7.08-7.30 (3H, m), 7.20-7.30 (3H, m)

【0132】実施例15

ベンジルアミンの代わりに2-(4-ピリジル)エチルアミンを用いて、実施例12と同様の方法により、以下

の化合物を得た。

(RS)-3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル-N-[2-(4-ピリジル)エチル]酪酸アミド

【0133】 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.85 (6H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.89-1.06 (3H, m), 1.28-1.43 (4H, m), 1.71-1.88 (4H, m), 1.98 (1H, t, $J=12.5\text{Hz}$), 1.98 (1H, t, $J=12.5\text{Hz}$), 2.86-2.91 (2H, m), 3.07 (1H, dd, $J=7.4, 14.0\text{Hz}$), 3.30 (1H, dd, $J=5.3, 14.0\text{Hz}$), 3.60 (2H, dd, $J=6.9, 14.0\text{Hz}$), 5.40 (1H, dd, $J=7.2, 12.6\text{Hz}$), 6.22 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.04-7.07 (2H, m), 7.16-7.17 (2H, m), 7.21-7.29 (3H, m), 7.42 (1H, bs), 8.52-8.58 (2H, m)

【0134】実施例16

ベンジルアミンの代わりに2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミンを用いて、実施例12と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(RS)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸アミド

【0135】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.84 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.90-1.06 (3H, m), 1.29-1.43 (3H, m), 1.72-1.87 (4H, m), 1.98 (1H, m), 2.76-2.81 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.11 (1H, dd, $J=7.0, 14.2\text{Hz}$), 3.32 (1H, dd, $J=5.4, 14.2\text{Hz}$), 3.46-3.59 (2H, m), 5.46 (1H, m), 5.95 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.76-6.82 (2H, m), 6.88 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.19-7.28 (5H, m)

【0136】実施例17

ベンジルアミンの代わりに4-(2-アミノエチル)フェノキシ酢酸エチルを用いて、実施例12と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(RS)-N-[2-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)エチル]-3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸アミド

【0137】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.84 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.91-1.06 (3H, m), 1.24-1.43 (3H, m), 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.73-1.86 (4H, m), 1.98 (1H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 3.11 (1H, dd, $J=7.2, 14.1\text{Hz}$), 3.32 (1H, dd, $J=5.4, 14.1\text{Hz}$), 3.51-3.60 (m, 2H), 4.27 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 5.47 (1H, m), 5.94 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.90 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.19-7.27 (5H, m)

【0138】実施例18

ベンジルアミンの代わりに4-(2-アミノエチル)フェノキシ酢酸メチルを用いて、実施例12と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(RS) -N-[2-(4-メトキシカルボニルメトキシフェニル)エチル]-3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸アミド

【0139】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.84 (6H, d, J=6.8Hz), 0.91-1.05 (3H, m), 1.29-1.43 (3H, m), 1.70-1.86 (4H, m), 1.98 (1H, t, J=12.3Hz), 2.74-2.85 (2H, m), 3.11 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.48-3.61 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.62 (2H, s), 5.44 (1H, m), 5.98 (1H, m), 6.84-6.91 (3H, m), 7.02-7.28 (7H, m)

【0140】実施例19

ベンジルアミンの代わりに4-フェニルブチルアミンを用いて、実施例12と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(RS) -3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル-N-(4-フェニルブチル)酪酸アミド

【0141】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.84 (6H, d, J=6.8Hz), 0.93-1.05 (3H, m), 1.30-1.42 (3H, m), 1.58-1.71 (4H, m), 1.74-1.77 (2H, m), 1.83 (2H, t, J=13.1Hz), 1.98 (1H, t, J=12.1Hz), 2.66 (2H, t, J=7.7Hz), 3.14 (1H, dd, J=7.2, 14.1Hz), 3.32-3.37 (3H, m), 5.46 (1H, m), 5.96 (1H, d, J=6.9Hz), 6.82 (1H, m), 7.06 (2H, d, J=6.7Hz), 7.17-7.30 (8H, m)

【0142】実施例20

ベンジルアミンの代わりに3-フェニルプロピルアミンを用いて、実施例12と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(RS) -3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル-N-(4-フェニルプロピル)酪酸アミド

【0143】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.82 (6H, d, J=6.7Hz), 0.19-1.08 (3H, m), 1.32-1.42 (3H, m), 1.77 (2H, d, J=12.0Hz), 1.83 (2H, t, J=12.0Hz), 1.88-2.02 (7H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 3.11 (1H, dd, J=7.0, 13.5Hz), 3.32-3.40 (3H, m), 5.53 (1H, m), 5.97 (1H, m), 6.85 (1H, bs), 7.08-7.10 (2H, m), 7.21-7.33 (8H, m)

【0144】実施例21

ベンジルアミンの代わりに1-(4-ピリジル)ピペラジンをを用いて、実施例12と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(RS) -1-[3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニルブチル]-4-(4-ピリジル)ピペラジン

【0145】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.82 (6H, d, J=6.9Hz), 0.90-1.01 (3H, m), 1.21-1.30 (2H, m), 1.38 (1H, m), 1.70-1.80 (4H, m), 1.99 (1

H, t, J=12.3Hz), 3.09 (1H, dd, J=6.9, 13.2Hz), 3.29 (1H, dd, J=5.9, 13.2Hz), 3.66-3.80 (6H, m), 3.81-3.90 (2H, m), 4.65 (1H, m), 6.10 (1H, d, J=6.0Hz), 6.90-6.95 (2H, m), 7.20-7.35 (5H, m), 8.07-8.10 (2H, m)

【0146】実施例22

(RS) -3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸アミド

(RS) -3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸 (0.05g) およびN-メチルモルホリン (0.02ml) を1, 2-ジメトキシエタン (2.0ml) に溶解し、クロロギ酸イソブチル (0.02ml) を加えた。生じた白色沈澱を濾別し、濾液にアンモニア水 (1.0ml) を加え、室温下20分間攪拌した。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を希塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(RS) -3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸アミド (0.033g) を得た。

【0147】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.83 (6H, d, J=6.8Hz), 0.86-1.03 (3H, m), 1.26-1.43 (3H, m), 1.74-1.89 (4H, m), 1.99 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.34 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.49 (1H, m), 5.93 (1H, m), 6.74 (1H, m), 7.22-7.34 (5H, m)

【0148】実施例23

(RS) -N-[2-(4-カルボキシメトキシ)エチル]-[3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル]酪酸アミド

(RS) -N-[2-(4-エトキシカルボニルメトキシ)エチル]-[3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル]酪酸アミド (0.052g) をメタノール

(1.0ml) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.20ml) を加え、室温下10分間攪拌した。反応混合物に1規定塩酸を加えpH1に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(RS) -N-[2-(4-カルボキシメトキシ)エチル]-[3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル]酪酸アミド (0.044g) を得た。

【0149】¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.82 (6H, d, J=6.8Hz), 0.85-0.98 (3H, m), 1.13-1.40 (3H, m), 1.55-1.78 (4H, m), 2.05 (1H, t, J=12.1Hz), 2.67-2.73 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J=3.9, 9.9Hz), 3.21-3.40 (3H, m), 4.60 (2H, s), 4.62 (1H,

m), 5.11 (1H, ddd, J=3.9, 7.3, 9.9Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6Hz), 7.01-7.32 (6H, m)

【0150】参考例12

(2S, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル] 酪酸アミド

(2S, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸 (1.09 g)、3-(3-ピリジル)プロピルアミン (0.50 g) およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1.71 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (1.9 ml) を加え、室温下5時間攪拌した。反応混合物を氷-1規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで洗浄した。水層を2規定水酸化ナトリウム水溶液でpH10に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(2S, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル] 酪酸アミド (0.94 g) を得た。

【0151】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.38 (9H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.93 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.28 (1H, bs), 4.91 (1H, m), 5.65 (1H, bs), 7.03 (1H, bs), 7.20-7.32 (6H, m), 7.50 (1H, m), 8.42-8.48 (2H, m)

【0152】参考例13

3-(3-ピリジル)プロピルアミンの代わりに3-フェニルプロピルアミンを用いて、参考例12と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(2S, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-フェニルプロピル] 酪酸アミド

【0153】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.38 (9H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=7.9Hz), 2.93 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.25-3.63 (2H, m), 3.99 (1H, m), 4.26 (1H, bs), 4.89 (1H, m), 5.56 (1H, m), 6.97 (1H, bs), 7.18-7.32 (10H, m)

【0154】参考例14

3-(3-ピリジル)プロピルアミンの代わりに2-(4-ピリジル)エチルアミンを用いて、参考例12と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(2S, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[2-(4-ピリジル)エチル] 酪酸アミド

【0155】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39 (9H, s), 2.82-2.89 (3H, m), 3.04 (1H, m), 3.54-

3.60 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.28 (1H, m), 4.86 (1H, m), 5.64 (1H, m), 7.07 (1H, br), 7.14-7.32 (7H, m), 8.52-8.54 (2H, m)

【0156】参考例15

3-(3-ピリジル)プロピルアミンの代わりに3-(4-ピリジル)プロピルアミンを用いて、参考例12と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(2S, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(4-ピリジル)プロピル] 酪酸アミド

【0157】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.34 (9H, s), 1.81-1.88 (2H, m), 2.57-2.69 (2H, m), 2.79-3.66 (2H, m), 3.28-3.33 (2H, m), 4.10 (1H, m), 4.28 (1H, br), 5.09 (1H, m), 5.84 (1H, br), 7.10-7.72 (8H, m), 8.47-8.49 (2H, m)

【0158】参考例16

3-(3-ピリジル)プロピルアミンの代わりに3-(1, 3-ジメチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロプリン-9-イル)プロピルアミンを用いて、参考例12と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(2S, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-[3-(1, 3-ジメチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロプリン-9-イル)プロピル] -2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミド

【0159】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.36 (9H, s), 1.85 (1H, br), 2.03-2.17 (2H, m), 2.95 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.25-3.37 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.08 (1H, br), 4.29 (1H, br), 4.34 (2H, t, J=6.9Hz), 5.25 (1H, d, J=6.6Hz), 5.49 (1H, br), 7.19-7.30 (4H, m), 7.36 (1H, t, J=6.1Hz), 7.68 (1H, s)

【0160】参考例17

(2S, 3S) - 3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル] 酪酸アミド

(2S, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル] 酪酸アミド (0.94 g) をジオキサン (3.0 ml) に溶解し、4規定塩化水素ジオキサン溶液 (5.0 ml) を加え、室温下20分間攪拌した。溶媒および過剰の塩化水素を減圧下留去した。残留物 (0.15 g)、トランス-4-n-ブチルシクロヘキサンカルボン酸 (0.075 g) およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.175 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) に溶解し、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (0.34 ml) を加え、室温下2.5時間攪拌した。反応混合物

を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(2S, 3S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル]酪酸アミド(0.10g)を得た。

【0161】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.8 0-0.95 (5H, m), 1.09-1.52 (7H, m), 1.65-2.00 (7H, m), 2.72-2.80 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.21-3.33 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.25 (1H, m), 5.8 3 (1H, m), 7.15-7.30 (7H, m), 7.53 (1H, m), 8.43-8.46 (2H, m)

【0162】参考例18

(2S, 3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル]酪酸アミドの代わりに(2S, 3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[2-(4-ピリジル)エチル]酪酸アミドを用いて、参考例17と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(2S, 3S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[2-(4-ピリジル)エチル]酪酸アミド

【0163】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.8 2-0.89 (5H, m), 1.13-1.30 (9H, m), 1.65-1.93 (6H, m), 2.82-2.97 (3H, m), 3.03 (1H, m), 3.47-3.63 (2H, m), 4.14 (1H, br), 4.23 (1H, s), 5.75 (1H, m), 7.15-7.32 (8H, m), 8.50-8.53 (2H, m)

【0164】参考例19

(2S, 3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル]酪酸アミドの代わりに(2S, 3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(4-ピリジル)プロピル]酪酸アミドを用いて、参考例17と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(2S, 3S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(4-ピリジル)プロピル]酪酸アミド

【0165】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.7 8-0.90 (5H, m), 1.13-1.32 (9H, m), 1.66-1.77 (4H, m), 1.84-1.96 (3H, m), 2.02 (1H, br), 2.64-2.68 (2H, m), 3.01 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.23-3.38 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.26 (1H, s), 5.81 (1H, m), 7.12-7.31 (8H, m), 8.48-8.50 (2H, m)

【0166】参考例20

(2S, 3S)-3-tert-ブトキシカルボニルア

ミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル]酪酸アミドの代わりに(2S, 3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-N-[3-(1, 3-ジメチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロプリン-9-イル)プロピル]-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミドを用いて、参考例17と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(2S, 3S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-[3-(1, 3-ジメチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロプリン-9-イル)プロピル]-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミド

【0167】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.7 2-0.96 (5H, m), 1.10-1.47 (9H, m), 1.63-1.85 (4H, m), 1.91-2.28 (4H, m), 3.01-3.11 (2H, m), 3.28-3.34 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.28-4.36 (4H, m), 6.28 (1H, m), 7.21-7.70 (7H, m)

【0168】参考例21

(2S, 3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル]酪酸アミドの代わりに(2S, 3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)酪酸アミド、さらにトランス-4-n-プロピルシクロヘキサンカルボン酸の代わりにトランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボン酸を用いて、参考例17と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(2S, 3S)-3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)酪酸アミド

【0169】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.8 3 (6H, d, J=6.9Hz), 0.85-0.91 (3H, m), 1.21-1.30 (2H, m), 1.38 (1H, m), 1.68-1.75 (4H, m), 1.81-1.90 (3H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 3.03 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.28-3.31 (2H, m), 4.18-4.23 (2H, m), 5.7 5 (1H, m), 6.19 (1H, m), 7.08 (1H, bs), 7.18-7.21 (10H, m)

【0170】参考例22

トランス-4-n-プロピルシクロヘキサンカルボン酸の代わりにトランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボン酸を用いて、参考例17と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(2S, 3S)-3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル]酪酸アミド

【0171】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.8 2 (6H, d, J=7.0Hz), 0.85-1.00 (3H, m), 1.21-1.30 (2H, m), 1.38 (1H, m), 1.70-1.75 (4H, m), 1.82-1.9

5 (3H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J=7.1, 13.7Hz), 3.18 (1H, dd, J=5.9, 13.7Hz), 3.25-3.39 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.25 (1H, s), 5.75 (1H, m), 6.26 (1H, m), 7.12 (1H, bs), 7.37 (1H, m), 8.44 (1H, bs)

【0172】実施例24

(S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル] 酪酸アミド

(2S, 3S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル] 酪酸アミド (0.10g) を塩化メチレン (4.0ml) に溶解し、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードオキソール-3 (1H)-オン (0.19g) を加え、室温下1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、(S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル] 酪酸アミド (0.08g) を得た。

【0173】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.8 0-0.91 (5H, m), 1.12-1.40 (7H, m), 1.72-1.84 (4H, m), 1.78-2.05 (3H, m), 2.64-2.73 (2H, m), 3.11 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 5.44 (1H, m), 5.94 (1H, m), 6.92 (1H, m), 7.08-7.10 (2H, m), 7.21-7.31 (4H, m), 7.52 (1H, m), 8.46-8.48 (2H, m)

【0174】実施例25

(2S, 3S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル] 酪酸アミドの代わりに (2S, 3S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[2-(4-ピリジル)エチル] 酪酸アミドを用いて、実施例24と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル-N-[2-(4-ピリジル)エチル] 酪酸アミド

【0175】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.8 2-0.92 (5H, m), 1.16-1.40 (9H, m), 1.77-1.82 (4H, m), 1.99 (1H, m), 2.87-2.92 (2H, m), 3.09 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.61-3.66 (2H, m), 5.43 (1H, m), 5.92 (1H, m), 6.92 (1H, m), 7.03-7.29 (7H, m), 8.56 (2H, d, J=8.3Hz)

【0176】実施例26

(2S, 3S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-

フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル] 酪酸アミドの代わりに (2S, 3S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(4-ピリジル)プロピル] 酪酸アミドを用いて、実施例24と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル-N-[3-(4-ピリジル)プロピル] 酪酸アミド

【0177】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.8 2-0.90 (5H, m), 1.14-1.39 (9H, m), 1.76-2.02 (7H, m), 2.67 (2H, t, J=7.7Hz), 3.10 (1H, dd, J=7.6, 14.2Hz), 3.31-3.41 (3H, m), 5.42 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=6.5Hz), 6.92 (1H, m), 7.08-7.30 (7H, m), 8.5 1-8.52 (2H, m)

【0178】実施例27

(2S, 3S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル] 酪酸アミドの代わりに (2S, 3S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-[3-(1, 3-ジメチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロプリン-9-イル)プロピル]-2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸アミドを用いて、実施例24と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-[3-(1, 3-ジメチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロプリン-9-イル)プロピル]-2-オキソ-4-フェニル酪酸アミド

【0179】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.7 5-0.91 (5H, m), 1.09-1.40 (9H, m), 1.57-1.81 (4H, m), 1.99-2.21 (3H, m), 3.23-3.45 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.60 (3H, s), 4.27-4.38 (2H, m), 5.44-5.61 (1H, m), 5.94-6.14 (1H, m), 7.10-7.76 (7H, m)

【0180】実施例28

(2S, 3S)-3-(トランス-4-n-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-[3-(3-ピリジル)プロピル] 酪酸アミドの代わりに (2S, 3S)-3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-N-(3-フェニルプロピル) 酪酸アミドを用いて、実施例24と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(S)-3-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル-N-(3-フェニルプロピル) 酪酸アミド

【0181】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.8 2 (6H, d, J=6.7Hz), 0.19-1.08 (3H, m), 1.32-1.42

(3H, m), 1.77 (2H, d, J=12.0Hz), 1.83 (2H, t, J=12.0Hz), 1.88-2.02 (7H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 3.11 (1H, dd, J=7.0, 13.5Hz), 3.32-3.40 (3H, m), 5.53 (1H, m), 5.97 (1H, m), 6.85 (1H, bs), 7.08-7.10 (2H, m), 7.21-7.33 (8H, m)

【0182】実施例29

(2S, 3S) - 3 - (トランス-4-*n*-ブチルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-ヒドロキシ-4-フェニル-N- [3- (3-ピリジル) プロピル] 酪酸アミドの代わりに (2S, 3S) - 3 - (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-ヒドロキシ-4-フェニル-N- [3- (3-ピリジル) プロピル] 酪酸アミドを用いて、実施例24と同様の方法により、以下の化合物を得た。

(S) - 3 - (トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル-N- [3- (3-ピリジル) プロピル] 酪酸アミド

【0183】¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.83 (6H, d, J=6.9Hz), 0.92-1.05 (3H, m), 1.31-1.42 (3H, m), 1.74 (2H, d, J=12.1Hz), 1.84 (2H, t, J=12.1Hz), 1.95 (1H, m), 2.68-2.71 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J=7.0, 13.5Hz), 3.31-3.40 (3H, m), 5.45 (1H, m), 5.95 (1H, m), 6.91 (1H, bs), 7.68-7.10 (2H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.54 (1H, m), 8.44-8.50 (2H, m)

【0184】試験例1

カテプシンL阻害活性測定法

ヒトの肝臓由来カテプシンLを用いて、Methods in Enzymology, Vol. 80, pp. 535-541 (1981) 記載の方法を一部改変して、下記の通りカテプシンL阻害活性を測定した。

【0185】2.5mMのEDTA二ナトリウム塩を含有し、100mMのリン酸一水素二ナトリウムおよび100mMのリン酸二水素一カリウムからなる緩衝液 (p

H6.0) にジチオトレイトールを6mMの濃度となるように加え、さらにヒト肝臓由来カテプシンL (カルピオケム社製) を加え、300ng/mlの酵素溶液を調製した。一方、上記の緩衝液にカルボベンゾキシー-L-フェニルアラニン-L-アルギニン-4-メチルクマリ-7-アミド (ペプチド研製) を20μMの濃度となるように加え、基質溶液を調製した。また、ジメチルスルホキシドに溶解した測定検体の10mM溶液を上記緩衝液により段階希釈し測定検体溶液とした。96ウェルマイクロタイタープレート内で、測定検体溶液50μl、基質溶液50μlおよび酵素溶液50μlをこの順番に混合し、室温で30分間インキュベートした。反応液に100mMのモノクロロ酢酸ナトリウム、30mMの酢酸ナトリウムおよび70mMの酢酸からなる反応停止液 (pH4.3) 100μlを加えて反応を停止した。プロテアーゼにより遊離した7-アミノ-4-メチルクマリ-7-アミドを含む反応液の蛍光強度をSpectraMAX GEMINI 96ウェル蛍光プレートリーダー (モレキュラーデバイス社製) を用いて励起波長383nm、蛍光波長460nmで測定し、次式によって阻害率を求めた。尚、最初にマイクロウェル内に100μlの反応停止液を加えた上で反応に供した物を陰性対照、測定検体溶液に代えて前記緩衝液50μlを加えた物を陽性対照とした。

【0186】阻害率 (%) = [1 - (検体値 - 陰性対照値) / (陽性対照値 - 陰性対照値)] × 100

【0187】測定検体の各最終溶液内濃度における一連のプロテアーゼ活性阻害値から、50%阻害濃度をGraphpad PRISM software (グラフパッドプリズム社製) を用いて計算した。その結果は以下の表1の通りであった。

【0188】

【表1】

実施例番号	50%阻害濃度 (nM)
4	103
28	24

【0189】試験例2

カテプシンB阻害活性測定法

2.5mMのEDTA二ナトリウム塩を含有し、100mMのリン酸一水素二ナトリウムおよび100mMのリン酸二水素一カリウムからなる緩衝液 (pH6.0) にジチオトレイトールを6mMの濃度となるように加え、さらにヒト肝臓由来カテプシンB (カルピオケム社製) を加え、0.06units/mlの酵素溶液を調製した。一方、上記の緩衝液にカルボベンゾキシー-L-アルギニン-L-アルギニン-4-メチルクマリ-7-アミド (ペプチド研製) を20μMの濃度となるように加

え、基質溶液を調製した。また、ジメチルスルホキシドに溶解した測定検体の10mM溶液を上記緩衝液により段階希釈し測定検体溶液とした。96ウェルマイクロタイタープレート内で、測定検体溶液50μl、基質溶液50μlおよび酵素溶液50μlをこの順番に混合し、室温で30分間インキュベートした。反応液に100mMのモノクロロ酢酸ナトリウム、30mMの酢酸ナトリウムおよび70mMの酢酸からなる反応停止液 (pH4.3) 100μlを加えて反応を停止した。プロテアーゼにより遊離した7-アミノ-4-メチルクマリ-7-アミドを含む反応液の蛍光強度をSpectraMAX GEM

INI96ウエル蛍光プレートリーダー（モレキュラーデバイス社製）を用いて励起波長383nm、蛍光波長460nmで測定し、次式によって阻害率を求めた。

尚、最初にマイクロウエル内に100μlの反応停止液を加えた上で反応に供した物を陰性対照、測定検体溶液に代えて前記緩衝液50μlを加えた物を陽性対照とした。

【0190】阻害率(%) = [1 - (検体値 - 陰性対照

値) / (陽性対照値 - 陰性対照値)] × 100

【0191】測定検体の各最終溶液内濃度における一連のプロテアーゼ活性阻害値から、50%阻害濃度をGraphpad PRISM software（グラフパッドプリズム社製）を用いて計算した。その結果は以下の表2に示す通りであった。

【0192】

【表2】

実施例番号	50%阻害濃度 (nM)
4	142

【0193】試験例3

カテブシンS阻害活性測定法

ヒトカテブシンSの発現および精製

GenBankに報告されているS39127というヒト前立腺由来プロカテブシンSと相同の配列をPCR法にて前立腺cDNAライブラリーよりクローニングし、昆虫細胞発現ドナープラスミドpFASTBAC1（ギブコ社製）に6×ヒスチジンタグを同一読み込み枠になるように組み替えた。市販されているBAC-TO-BACバキュロウイルス発現システム（ギブコ社製）の説明書の通りドナープラスミドから発現用バキュロウイルスを作製し、Sf9昆虫細胞に感染させた上でヒト由来プロカテブシンSを昆虫細胞内に発現させた。細胞抽出液よりTALONアフィニティカラム（クローンテック社製）を用いて濃縮と精製を行い、SDS-PAGEにて40kDaの単一バンドを確認した。D. Broom等が報告（Protein Science, Vol. 5, pp. 789-791 (1996)）している方法の通り活性化型カテブシンSに変換し、以後のカテブシンSの阻害活性測定実験に供した。

【0194】カテブシンS阻害活性測定

2.5mMのEDTA二ナトリウム塩を含有し、100mMのリン酸二水素二ナトリウムおよび100mMのリン酸二水素一カリウムからなる緩衝液（pH7.3）にジチオトレイトールを2mMの濃度となるように加え、さらに昆虫細胞由来ヒト活性化型カテブシンSを加え、4μg/mlの酵素溶液を調製した。一方、上記の緩衝液にカルボベンゾキシー-L-バリン-L-バリン-L-ア

ルギニン-4-メチルクマリナー7-アミド（パッケム社製）を40μMの濃度となるように加え、基質溶液を調製した。また、ジメチルスルホキシドに溶解した測定検体の10mM溶液を上記緩衝液（pH7.3）により段階希釈し測定検体溶液とした。測定検体溶液5μl、基質溶液250μlおよび酵素溶液250μlをこの順番に混合し、室温で30分間インキュベートした。反応液に100mMのモノクロロ酢酸ナトリウム、30mMの酢酸ナトリウムおよび70mMの酢酸からなる反応停止液（pH4.3）500μlを加えて反応を停止した。プロテアーゼにより遊離した7-アミノ-4-メチルクマリナーを含む反応液の蛍光強度をF-3000形分光蛍光度計（日立製作所製）を用いて励起波長383nm、蛍光波長460nmで測定し、次式によって阻害率を求めた。尚、最初にマイクロウエル内に500μlの反応停止液を加えた上で反応に供した物を陰性対照、測定検体溶液に代えて前記緩衝液5μlを加えた物を陽性対照とした。

【0195】阻害率(%) = [1 - (検体値 - 陰性対照値) / (陽性対照値 - 陰性対照値)] × 100

【0196】測定検体の各最終溶液内濃度における一連のプロテアーゼ活性阻害値から、50%阻害濃度をGraphpad PRISM software（グラフパッドプリズム社製）を用いて計算した。その結果は以下の表3に示す通りであった。

【0197】

【表3】

実施例番号	50%阻害濃度 (nM)
4	44
5	30
6	19
9	18
10	95
12	109
13	156
14	207
15	227
16	160
18	281
19	125
20	110
22	179
23	430
24	31
25	35
26	15
27	5
28	72
29	24

【0198】試験例4

ペパイン阻害活性測定法

2. 5mMのEDTA二ナトリウム塩を含有し、100mMのリン酸二水素ナトリウムおよび100mMのリン酸二水素ナトリウムからなる緩衝液 (pH6.8) にジチオトレイトールを6mMの濃度となるように加え、さらにパパイア由来パパイイン (シグマ社製) を加え、150ng/mlの酵素溶液を調製した。一方、上記の緩衝液にカルボベンゾキシ-L-フェニルアラニン-L-アルギニン-4-メチルクマリニン-7-アミド (ペプチド研製) を120μMの濃度となるように加え、基質溶液を調製した。また、ジメチルスルホキシドに溶解した測定検体の10mM溶液を上記緩衝液 (pH6.8) により段階希釈し測定検体溶液とした。96ウェルマイクロタイタープレート内で、測定検体溶液50μl、基質溶液50μlおよび酵素溶液50μlをこの順番に混合し、室温で30分間インキュベートした。反応液に100mMのモノクロロ酢酸ナトリウム、30mMの酢酸ナトリウムおよび70mMの酢酸からなる反応停止液 (p

H4.3) 100μlを加えて反応を停止した。プロテアーゼにより遊離した7-アミノ-4-メチルクマリニンを含む反応液の蛍光強度をSpectraMAX GEMINI 96ウェル蛍光プレートリーダー (モレキュラーデバイス社製) を用いて励起波長383nm、蛍光波長460nmで測定し、次式によって阻害率を求めた。尚、最初にマイクロウェル内に100μlの反応停止液を加えた上で反応に供した物を陰性対照、測定検体溶液に代えて前記緩衝液50μlを加えた物を陽性対照とした。

【0199】阻害率 (%) = $[1 - (\text{検体値} - \text{陰性対照値}) / (\text{陽性対照値} - \text{陰性対照値})] \times 100$

【0200】測定検体の各最終溶液内濃度における一連のプロテアーゼ活性阻害値から、50%阻害濃度をGraphpad PRISM software (グラフパッドプリズム社製) を用いて計算した。その結果は以下の表4に示す通りであった。

【0201】

【表4】

実施例番号	50%阻害濃度 (nM)
28	210

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/522		A 6 1 K 31/522	
A 6 1 P 43/00	1 1 1	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 237/22		C 0 7 C 237/22	
C 0 7 D 213/56		C 0 7 D 213/56	
213/74		213/74	
473/08		473/08	
(72) 発明者 徳武 巧記		F ターム (参考)	4C055 AA01 BA01 BA06 BA28 BA43
長野県南安曇郡豊科町大字南穂高6845-4			BA52 BA53 CA01 CA02 CA06
細井マンションB-3			CA28 CA43 CA52 CA53 CB02
(72) 発明者 赤羽 敏			CB08 CB10 DA01 DA06 DA28
長野県松本市笹賀4246			DA43 DA52 DA53 DB02 DB08
			DB10
			4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 CB07
			MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA16
			ZA33 ZA54 ZA59 ZA89 ZA96
			ZA97 ZB08 ZB15 ZB26 ZC20
			4C206 DB13 DB41 FA44 GA06 GA36
			MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA16
			ZA33 ZA54 ZA59 ZA89 ZA96
			ZA97 ZB08 ZB15 ZB26 ZC20
			4H006 AA01 AA03 AB20 AB21 AB24
			AB27 AB28 BJ20 BJ50 BM30
			BM72 BN10 BN30 BP10 BP30
			BR10 BS10 BT12 BV22 BV24
			BV62